

THESIS

MUNICH

1967

**DIE BEHANDLUNG DER EPILEPSIE  
MIT TEGRETAL**

**KLAUS-PETER ZULEEG**

LANE MEDICAL LIBRARY OF  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR  
PALO ALTO, CALIFORNIA







Aus der Nervenlinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. K. Kolle

DIE BEHANDLUNG DER EPILEPSIE MIT TEGRETAL

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung  
der  
Doktorwürde  
in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
vorgelegt  
von

Klaus Peter Zuleeg  
aus  
Amberg

1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Kugler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Kaess

Dekan:

Prof. Dr. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung:

7. März 1967

## MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153513\\_0193](https://archive.org/details/IA40153513_0193)

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                       | Seite |
|-------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung und Problemstellung                        | 1     |
| Methode                                               | 3     |
| Material                                              | 5     |
| Behandlungsergebnisse<br>mit kasuistischen Beispielen | 7     |
| Diskussion                                            | 17    |
| Zusammenfassung                                       | 19    |
| Literaturverzeichnis                                  | 21    |



AUS DER NERVENKLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIAN-UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
(Direktor: Prof. Dr. K. Kolle)

DIE BEHANDLUNG DER EPILEPSIE MIT TEGRETAL

Einleitung und Problemstellung

Kein Gebiet der Medizin hat die Menschen seit alters her so beschäftigt und in ihren Bann gezogen, wie die Epilepsie. Ärzte und Wissenschaftler bemühen sich daher seit Jahrhunderten um ihre erfolgreiche Behandlung. Dementsprechend umfangreich ist die Literatur. Sie reicht von der Darstellung primitiver mittelalterlicher Methoden bis zur modernen medikamentösen und neurochirurgischen Therapie. Größte Bedeutung kommt der Chemotherapie zu, da sie heute am meisten gebraucht wird und in den letzten Jahrzehnten konsequent weiterentwickelt wurde. Die Einführung des Luminal (6) und damit der Barbiturate in die Anfallsbehandlung war der Anfang einer Entwicklung, die bis heute noch nicht abgeschlossen ist. Die Barbiturate, noch immer Bestandteil einer modernen anticonvulsiven Therapie, waren die ersten wirksamen Antiepileptica. Das Jahr 1938 war ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Anfallsbehandlung: MERRITT und PUTNAM (13) veröffentlichten günstige klinische Resultate über das Diphenylhydantoin. Ein neues wirksames krampfhemmendes Mittel war somit entdeckt. In der Folgezeit wurde eine große Zahl von antiepileptisch wirksamen Körpern synthetisiert. Die Oxazolidine, Harnstoffderivate und Succinimide entstanden und wurden in klinischen Untersuchungen auf ihre Wirksamkeit geprüft. Glaubte man zu Anfang der anticonvulsiven Chemotherapie mit den vorhandenen Medikamenten die Epilepsie generell beherrschen zu können, so weiß man heute, daß nur die gezielte Anwendung der verschiedenen Präparate erfolgversprechend ist. Zu dieser Verfeinerung in der modernen Therapie hat nicht zuletzt die Elektroencephalographie beigetragen. LENNOX wies darauf hin, daß die einzelnen Mittel auf die elektroencephalographisch verschiedenen Anfallsformen eine unterschiedliche Wirkung ausüben. (10) Wohl auf Grund dieser Erkenntnis bemüht sich die Forschung immer mehr speziell wirkende Mittel zu entwickeln. Diamox und Osplot sind Ergebnisse dieser Bemühungen. In den 50-er Jahren wurde das Tegretal synthetisiert. G 32883, wie diese chemische Verbindung genannt wurde, ist ein neues Medikament. Es trägt die chemische Bezeichnung 5-Carbamyl-5H-dibenz(b, f)-azepin. Es hat mit den heute am meisten angewendeten Antiepileptica, die in ihrer molekularen Struktur Ähnlichkeit zeigen (19), keine chemische Verwandtschaft. Die neue Substanz hat in Tierversuchen ihre anticonvulsive

Wirksamkeit bewiesen. Dabei zeigte sie sich den Vergleichspräparaten in ihrer krampfhemmenden Wirkung überlegen (18).

Jedes neue Arzneimittel, das im Tierversuch erfolversprechend war, hat sich in klinischen Untersuchungsreihen, die es auf Wirksamkeit und Verträglichkeit am Menschen prüfen, zu bewähren. Nur dann kann es als wirksam und unschädlich angesehen werden. So sind auch über das neue Antiepileptikum Tegretal Erfahrungsberichte veröffentlicht worden. Dabei ist bemerkenswert, daß das neue Antikonvulsivum auch zur Behandlung von Trigeminusneuralgie angewandt wurde. Die Literatur, die über ein neues Medikament berichtet, kommt erfahrungsgemäß zu unterschiedlichen Ergebnissen und Schlußfolgerungen, was nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, daß die einzelnen Autoren über ein verschieden zusammengesetztes Krankengut verfügen. Keine Arbeit kann daher eine endgültige und bis in alle Einzelheiten genaue Aussage über Wirkungsweise und Verträglichkeit eines neuen Mittels machen. Will man sich darüber umfassend informieren, so ist es erforderlich, die einzelnen Veröffentlichungen kritisch zu betrachten und durch eigene Erfahrung zu ergänzen. Es war daher naheliegend, Krankengeschichten und sonstige Aufzeichnungen von Patienten, die an der Nervenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem neuen Antiepileptikum Tegretal behandelt wurden, zusammenzustellen und sie nach Erfolg oder Mißerfolg der Therapie zu ordnen. Hat das Medikament einen speziellen anfallshemmenden Effekt oder wirkt es allgemein auf dem Umweg über den Stoffwechsel, wird es gut vertragen oder zeigt es Nebenwirkungen, wenn ja, sind sie spezieller oder allgemeiner Art, wie sie bei anderen Pharmaka auch beobachtet werden können?

Diesen Fragen sollte nachgegangen werden. Da die so gewonnenen Ergebnisse schwer vergleichbar sind, wurde den mit Tegretal behandelten Patienten eine Gruppe von Kranken gegenüber gestellt, die ein Hydantoinpräparat, das Zentropil, als Medikation erhielten. Es wurde beim Prüfen der Medikation auf Wirkungsunterschiede sorgfältig geachtet.

## Methode

Das Medikament wurde im Stationsbetrieb angewandt. In dem Bestreben, die Patienten mit möglichstster Sicherheit rasch zu bessern, wurde es daher nicht allein verabreicht, sondern zumeist mit anderen bewährten Anticonvulsiva kombiniert. Auf Grund dieser berechtigten Vorsicht, die bei jedem neuen Medikament angebracht ist, wurden keine streng experimentellen Bedingungen eingehalten. Es war nachträglich zu prüfen, ob die Medikation mit Tegretal Erfolg hatte. Methodisch wurde so vorgegangen, daß aus Diagnosebüchern, EEG-Karten und Ambulanzkarten jene Kranken ausgesucht wurden, die mit Tegretal behandelt wurden. Ebenso wurden die Patienten, die Zentropil als Medikation erhielten, ausgewählt, Krankengeschichten, ambulante Aufzeichnungen und EEG-Befunde wurden sorgfältig durchgesehen und davon Auszüge mit den wichtigsten Daten gefertigt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Patienten das Medikament über einen entsprechend langen Zeitraum, der eine Beurteilung der Wirkungsweise zuließ, erhielten. Es wurden daher vorwiegend solche Kranken berücksichtigt, die auf die neue Medikation stationär eingestellt wurden und in einem entsprechend langen Zeitraum zur ambulanten Nachuntersuchung erschienen. Ein kleiner Teil der Kranken erhielt das Medikament ambulant, wobei nur Fälle ausgewertet wurden, die in Ambulanzkarten und EEG-Karten ein genaues Bild über den Krankheitsverlauf geben konnten. Erschwert wurde die Zusammenstellung des Krankengutes dadurch, daß nur eine kleine Anzahl von Patienten, die mit Tegretal behandelt wurden, erfaßbar war, und von diesen wiederum einige wegen zu ungenauer Aufzeichnungen nicht zurückbehalten werden konnten.



## Material

Tegretal wurde im Jahre 1963, damals noch unter der Versuchsbezeichnung G 32883, erstmals in unserer Klinik angewandt. Alle in dieser Arbeit verwendeten Aufzeichnungen datieren aus den Jahren 1963-1965. Fälle, die aus jüngster Zeit stammen, konnten nicht berücksichtigt werden, da die Behandlungsdauer zu kurz war und ein Effekt daher noch nicht erkennbar war. Krankengeschichten, Ambulanzkarten und EEG-Befunde von 58 Patienten wurden durchgesehen. Davon konnten 39 Fälle ausgewertet werden, 19 wurden ausgeschieden. Darunter sind Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes auf das Präparat eingestellt wurden, aber zur Nachuntersuchung nicht erschienen. Kranke, die die Medikation von sich aus abgebrochen haben, und Patienten, die das Medikament offensichtlich nicht regelmäßig eingenommen haben. Außerdem konnten einige Fälle aus der Ambulanz wegen mangelhafter Berichte, die ein Beurteilen des Effektes nicht zuließ, nicht berücksichtigt werden.

6 Fälle werden gesondert aufgeführt. Sie werden nur deshalb erwähnt, weil sie trotz unvollständiger Aufzeichnungen in Ambulanzkarten und EEG-Befunden Aufschluß über Wirkung und Verträglichkeit geben können. Es bleiben 33 Patienten, deren Krankheitsverlauf unter der Medikation von Tegretal bekannt ist. Zu Behandlungsbeginn war der älteste Patient 58 Jahre, der jüngste 14 Jahre alt. 20 Kranke nahmen das Medikament in der Klinik und wurden nach Entlassung in der Ambulanz nachuntersucht, 8 Kranke erhielten es bei stationärer Behandlung, 5 Kranke wurden in der Ambulanz damit behandelt.



## Ergebnisse

Zunächst soll die Zusammensetzung des Krankengutes durch einige Zahlen näher charakterisiert werden. Folgende Abbildungen geben eine Übersicht über die Dauer der Krankheit bei Therapiebeginn und die Anzahl der stationären Aufnahmen in die Universitätsnervenklinik.

Krank seit:

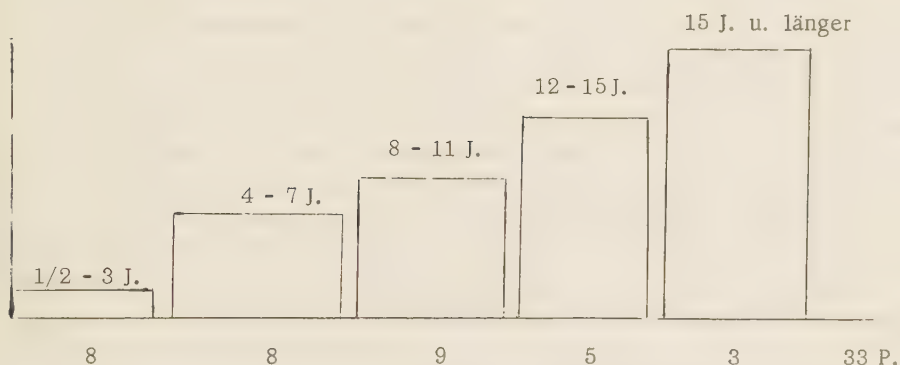


Abb. 1 Krankheitsdauer, kürzeste 1/2 Jahr, längste 22 Jahre.

Es überwiegen Epileptiker mit langer Krankheitsdauer, was im Hinblick auf Therapie und Prognose als besonders ungünstig zu werten ist.

|             |              |
|-------------|--------------|
| 1. Aufnahme | 18 Patienten |
| 2. Aufnahme | 8 Patienten  |
| 3. Aufnahme | 7 Patienten  |

Abb. 2                      Zahl der Aufnahmen.

Die in Abbildung 2 aufgeführten Zahlen bezeichnen nur die Aufnahmen in die Nervenklinik der Universität München. Es sind also auch Kranke darunter, die zwar hier zur ersten stationären Aufnahme kamen, die aber schon in anderen Krankenhäusern oder Anstalten vorbehandelt wurden.

30 Patienten waren vor Therapiebeginn auf andere Antikonvulsiva eingestellt, nur 3 Kranke erhielten zum ersten Male ein krampfhemmendes Medikament. In der Mehrzahl der Fälle führte die bisherige Medikation zu keinem befriedigenden Ergebnis. Nach vorübergehender Anfallsreduktion kam es zum Teil sogar zu einer Anfallshäufung. Der Wunsch nach Umstellung der Therapie und Besserung des Leidens war der häufigste Grund, der eine Klinikeinweisung notwendig machte oder die Patienten in die Ambulanz führte. Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen der bisherigen Medikation zeigten sich bei 4 Kranken. Dabei bestanden im einzelnen ein Arzneimittalexanthem, Gewichtsabnahme, Magenbeschwerden, Mattigkeit und Abgeschlagenheit. Bei der Mehrzahl der Patienten handelte es sich um schwer einzustellende Fälle, die auf die verschiedensten Medikationen nicht oder nur unbefriedigend ansprachen.

Bei der Klassifizierung der Anfälle wurde der Weg gewählt, der von einer formalen Unterscheidung ausgehend (3) neben den klinischen Erfahrungen die Erkenntnisse der Encephalographie mitberücksichtigt. Es wurden die generalisierten Anfallsformen von den partiellen unterschieden. Partiiell sind Anomalien, deren Maxima sich unter einer Elektrode festlegen lassen oder ohne konstante Lokalisation zu den Nachbar Elektroden streuen. Diesen Anomalien im EEG entsprechen zu meist - je nach Lokalisation des Herdes - typische klinische Anfallszeichen, die vom Jacksonanfall bis zu den Dämmerattacken reichen. Oft kommt es aber auch zu einer sekundären Generalisation der epileptischen Erregung. Erfolgt diese überstürzt, so werden die charakteristischen, klinischen Erscheinungen zu Beginn des Anfalls verdeckt, und der ursprünglich partielle Anfallsmechanismus führt zu einem generalisierten Krampfanfall. (9) Erfolgt die Einteilung nur nach klinischen Gesichtspunkten, so kann diesem Umstand keine Rechnung getragen werden. Da-

her wurden EEG-Befunde und Beschreibung der Anfälle miteinander verglichen, und es wurde versucht, die generalisierten Sekundärphänomene als solche zu erkennen. Dieser Art gekennzeichnete Anfälle wurden den partiellen Entladungen zugerechnet. Diesen partiellen Anfallsformen wurden die primär generalisierten Anfälle gegenübergestellt.

Von den untersuchten Kranken litten 17 an generalisierten und 16 an partiellen Anfällen. Der Behandlungserfolg von Tegretal wurde nach den Kriterien, Reduktion der Anfallshäufigkeit oder unverändert geordnet, und es wurde sorgfältig auf Nebenwirkungen oder Änderung im körperlichen oder psychischen Zustand der Patienten geachtet.

In den meisten Fällen wurde Tegretal mit anderen Antikonvulsiva kombiniert. 26 Patienten erhielten es in Kombination, 7 Patienten wurden alleine damit behandelt.

ca. 3 Wo.  8 Pers.

ca. 6 Mo.  25. Pers.

Abb. 3: Durchschnittliche Behandlungsdauer unter Tegretal.

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 2 Jahre.

|               | Zahl | Red. d. Anf. | unverändert | Nebenwirk. |
|---------------|------|--------------|-------------|------------|
| General. Anf. | 17   | 9            | 7           | 1          |
| Partiel. Anf. | 16   | 8            | 8           |            |
| Summe         | 33   | 17           | 15          | 1          |

Tabelle 1: Übersicht der Behandlungsergebnisse mit Tegretal.

### Behandlung der generalisierten Anfälle:

Bei 9 Patienten konnte die Anfallshäufigkeit vermindert werden. 5 Kranke waren mindestens 4 Monate bis maximal 1 1/2 Jahre anfallsfrei. Seltene Absenc

die in unregelmässigen Abständen bei zwei der genannten Fälle auftraten, konnten nicht unterdrückt werden. Bei einer Patientin, die innerhalb dieses Zeitraums anfallsfrei blieb, kam es zu Erregungszuständen, die in zeitlicher Beziehung zur Periode standen. Nur 2 Kranke blieben während der überschaubaren Krankheitsdauer völlig anfallsfrei. Schwere psychomotorische und psychoorganische Veränderungen, die in einem Fall bestanden, blieben jedoch unbeeinflusst. Eine Reduktion der Anfallsfrequenz wurde bei 2 Patienten erreicht. In 2 Fällen wurden während des gesamten Klinikaufenthaltes keine Anfälle mehr beobachtet bei bisher sehr häufigen Krampfanfällen. Bei 8 Patienten brachte die Therapie mit Tegretal keine entscheidende Besserung. In diesen Fällen blieb die Anfallsfrequenz gegenüber bisher entweder gleich (5 Kranke), oder es kam nach kurzzeitigem Sistieren der Anfälle wieder zu Anfällen. Ein Patient geriet unter der Medikation in einen Status mit anschließendem Dämmerzustand.

#### Behandlung der partiellen Anfälle:

In 8 Fällen konnte die Anfallsfrequenz herabgesetzt werden. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die gebesserten Fälle gegeben werden.

3 Kranke hatten vor der Umstellung auf Tegretal täglich Anfälle. Sie konnten zum Teil während des gesamten Klinikaufenthaltes anfallsfrei gehalten werden, nur eine Patientin hatte im Abstand von mehreren Wochen Bewußtseinsstörungen. Bei 2 Patienten konnte das Anfallsintervall verlängert werden, 2 weitere Kranke hatten bis zu drei Monaten keinen Anfall bei zuletzt häufigen Anfällen. Ein Krankheitsverlauf verdient besondere Beachtung, da er vor und nach Therapiebeginn mit Tegretal sehr lange überschaubar ist.

Diese Patientin, der nach mehreren vergeblichen Therapieversuchen Tegretal zusätzlich gegeben wurde, war schon nach wenigen Tagen anfallsfrei. Während zuvor 15 - 20 psychomotorische Anfälle pro Tag auftraten, waren es zuletzt nur noch ca. 2. Diese Besserung hielt auch nach Entlassung an. Nach einer ungefähr sieben Monate dauernden Periode seltener Anfälle kam es wieder zur Verschlechterung. Die Therapie blieb unverändert. In der Folgezeit bis zum Abschluß der Arbeit wechselten Besserungsabschnitte mit Zeiten größter Anfallshäufung ab. Der verblüffende Erfolg zu Beginn der Therapie war also nicht von Dauer.

8 Patienten blieben ohne entscheidende Besserung. In 6 Fällen blieb die Anfallshäufigkeit unverändert, bei 2 Patienten kam es insofern zu einer Verschlechterung, als die Anfälle unvermittelter und stärker auftraten bzw. sich häuften.

## Wirkung auf das Allgemeinbefinden:

Unabhängig von der Wirkung auf die Anfallsfrequenz konnte bei 10 Patienten eine Veränderung im Allgemeinbefinden beobachtet werden. Stimmung und Antrieb wurden günstig beeinflusst. Dieser Effekt trat auch dann auf, wenn die Häufigkeit der Anfälle nicht gemindert werden konnte, was bei 5 Kranken der Fall war. Die Kranken waren aufgeschlossener, ansprechbarer und nicht mehr so verstockt und trotzig wie vorher. Stimmungsschwankungen wurden nicht mehr beobachtet, die Stimmungslage war ausgeglichener. Depressive Zwangsgedanken verschwanden. Schon nach kurzer Behandlungsdauer zeigte sich bei einigen Patienten eine psychische Antriebssteigerung, die sich darin äußerte, daß die Kranken oft außerhalb des Bettes anzutreffen waren, das sie vorher nur selten verließen. Bei einer Patientin war die Besserung besonders deutlich. Die sehr verlangsamte und stille Patientin äußerte schon nach kurzer Zeit, sie habe ihre innere Sicherheit wiedergewonnen und fühle sich besser. Nach Entlassung aus stationärer Behandlung konnte sie wieder in das Berufsleben eintreten, wo ihr die Arbeit Freude macht.

Bei Epileptikern, die hochgradige Wesensveränderung zeigten, versagte die Medikation. Schwerbesinnlichkeit und starke Verlangsamung blieben uneinflußt.

## EEG-Kontrollen:

Ein Vergleich der EEG-Befunde mit dem klinischen Verlauf zeigt, daß klinische Entwicklung und das EEG nicht immer parallel verlaufen. In den meisten Fällen blieb das EEG trotz klinischer Besserung unverändert. Ein besonders deutliches Mißverhältnis zwischen klinischem Verlauf und EEG-Befund bestand in zwei Fällen. Im EEG-Befund war einmal zu lesen: "Im Gegensatz zur klinischen Verschlechterung hat sich das EEG kaum geändert", zum anderen "eine Diskrepanz zwischen klinischer Besserung und unverändertem bzw. verschlechtertem EEG wird besonders deutlich".

Bei anderen Patienten wiederum zeigte das EEG leichte Besserung, während die Anfallshäufigkeit nur unbedeutend bzw. gar nicht gemindert werden konnte.

Aus dem bisher dargestellten Material ergibt sich:

1. Gebesserte und ungebesserte Fälle stehen in einem nahezu gleichen Zahlenverhältnis.
2. Die Erfolgsquote bei generalisierten und partiellen Anfällen ist in etwa gleich. Eine spezifische Wirksamkeit des Medikamentes war nicht erkennbar. Anfälle, die im Zusammenhang mit der Periode standen, konnten nicht unterdrückt werden.
3. Bei ca. 1/3 der Fälle war ein psychischer Effekt zu verzeichnen, der sich auch bei Kranken zeigte, die keine Herabsetzung der Anfallshäufigkeit erfahren haben. Die Medikation blieb jedoch ohne Wirkung auf hochgradige, epileptische Wesensveränderung.
4. Klinischer Verlauf und EEG konnten in keinen direkten Zusammenhang gebracht werden.

Im folgenden wird zu näheren Erläuterungen der Krankheitsverlauf eines gebesserten und eines nicht gebesserten Kranken kurz geschildert, außerdem wird von einer Nebenwirkung berichtet.

Bieh. Gg., männlich, 16-jährig.

Der Patient hat seit dem 13. Lebensjahr Anfälle, die folgendermaßen geschildert werden: Der Junge erstarrt im Stehen, verkrampft die Hände, schwankt, wird bewußtlos. Auf die Behandlung mit 3 x 1 Mylepsin pro die sistieren die Anfälle. Im Mai 1964 kommt es wieder zu Pseudoabsenzen entsprechenden Sensationen. Steigerung der Mylepsindosis auf sechs Tbl. pro Tag bringt nur kurzzeitige Anfallsfreiheit. Der Patient ist in seinem Denken verlangsamt, er stottert und ist nervös. Im September 1964 erfolgt die langsame Umstellung auf Tegretal mit der Dosis 3 x 2 Tabletten pro Tag. Der Patient war seither 10 Monate anfallsfrei (letzte Vorstellung in der Poliklinik Ende Juli 1965). Denken und Sprechen sind besser, er besucht die Handelsschule, wo er gut mitkommt.

Go. B., männlich, 36 Jahre alt.

Seit dem 23. Lebensjahr leidet der Patient an nächtlichen generalisierten Anfällen mit Zungenbiß und ohne Aura. 1953 und 1960 wurde er

während eines jeweils mehrwöchigen stationären Aufenthaltes in unserer Klinik auf Antikonvulsiva eingestellt. Der Erfolg der Therapie war nicht anhaltend. Nach kurzzeitiger Besserung kam es immer wieder zu einer Häufung der Anfälle, was sogar die Kündigung des Arbeitsplatzes zur Folge hatte. In den Jahren 1962 und 1964 waren weitere Klinikaufenthalte wegen Verschlechterung des Zustandes notwendig. Mylepsin und Mesantoin versagten. Die Anfälle traten weiterhin in unregelmäßigen Abständen auf. Erneute Anfallshäufung im Jahre 1964 führte zur Umstellung auf Tegretal (4 Tabletten/die, 3 Mylepsin). Die Stimmung war daraufhin gegenüber den letzten Wochen wesentlich gebessert. Die Anfälle wurden etwas weniger. In den folgenden 7 Monaten kommt der Patient zu häufigen Nachkontrollen. Er gibt dabei an, sich wohl zu fühlen, die Anfälle treten jedoch immer wieder auf. Zuletzt hatte der Patient jede Nacht Anfälle. Das EEG blieb weiter im Bereich der Norm.

Fi. El., weiblich, 47 Jahre alt.

Seit 2 Jahren hat die Patientin sehr seltene Anfälle. Sie wird nach der Umstellung auf 3 x 1 Tegretal aus der stationären Behandlung entlassen. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen wird ein Arzneimittelexanthem festgestellt, das nach Absetzen der Medikation wieder abgeklungen ist.

Zur Vollständigkeit wird die Wirkung von Tegretal bei 6 weiteren Patienten, die aus den anfangs genannten Gründen in Tabelle 1 nicht enthalten sind, kurz gezeigt. Bei 4 Kranken zeigte sich ein deutlicher psychischer Effekt. In einem Fall wurden die Anfälle weniger, ein Patient hat die Medikation nicht vertragen. Unter 3 x 1 Tegretal war er sehr nervös und konnte nicht schlafen. Die Medikation mußte abgesetzt werden.

Die Behandlungsergebnisse von Tegretal wurden mit denen eines anderen willkürlich gewählten Antiepileptikum, dem Zentropil, verglichen. Deshalb wurde der Krankheitsverlauf von 26 Patienten, die mit Zentropil behandelt wurden, verfolgt und nach Erfolg und Mißerfolg der Therapie geordnet.

Die daraus gewonnenen Resultate wurden denen der Tegretal-Patienten gegenüber gestellt.

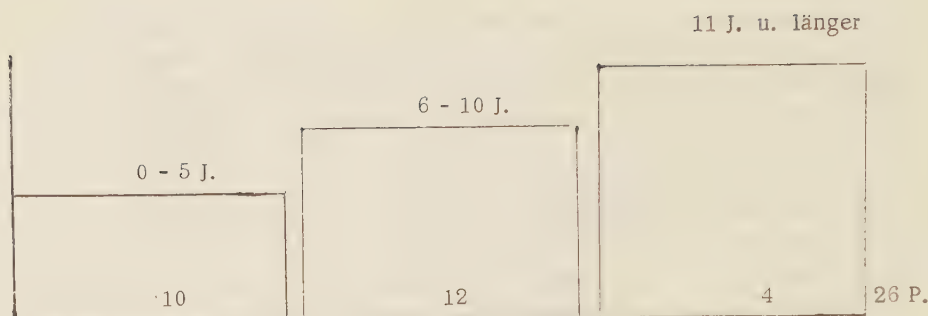


Abb. 4: Krankheitsdauer,  
kürzeste 1 Jahr, längste 19 Jahre

|                | Zahl | Red. d. Anf. | unverändert | Nebenwirk. |
|----------------|------|--------------|-------------|------------|
| General. Anf.  | 15   | 4            | 11          | 1          |
| Partiell. Anf. | 10   | 4            | 6           |            |
| Summe          | 26   | 8            | 17          | 1          |

Tabelle 2: Behandlungsergebnisse unter Zentropil.

Zur Illustration werden drei Fallberichte gebracht, die von einer Besserung, einem ungebesserten Fall und einer Nebenwirkung berichten.

Me. Am., weiblich, 13 Jahre alt.

Partielle zur Generalisation neigende Epilepsie. Linksbetonte generalisierte Krampfanfälle und absenceartige Zustände seit dem 2. Lebensjahr. Die Patientin wird während eines 5 wöchigen Klinikaufenthaltes auf 2 x 1 Zentropil eingestellt. In dieser Zeit kam es nur zu gelegentlichen Bewußtseinstrübungen, große Anfälle traten nicht mehr auf. Nach der Entlassung ereigneten sich nur noch seltene generalisierte Anfälle, die von der Periode abhängig waren.

Gr. Chr., weiblich, 24 Jahre alt.

Seit sechs Jahren generalisierte Krampfanfälle, seit einem halben Jahr zusätzlich Absencen. Über die Häufigkeit kann die Patientin keine genauen Angaben machen. Sie nahm seit Beginn der Anfälle unregelmäßig Zentropil und Zentronal ein. Sie wird während des stationären Aufenthaltes auf

3 x 1 Zentropil eingestellt. Nachdem die Patientin zunächst in gebesserten Zustand entlassen werden konnte, kam es in der Folgezeit wieder zu einer Zunahme der großen Anfälle und auch der Absencen. Auch das EEG hat sich verschlechtert.

Eb. Sa., weiblich, 6 1/2 Jahre alt.

Morbus Little, erster Anfall im April 1965. Am 10. April 1965 Therapie-Beginn mit einer halben Tablette Zentropil, sodann 3 Tage 2 x eine halbe Tablette. Am 23. April 1965 trat ein Exanthem auf. 3500 Leuko, Temperatur 39 Grad. Zentropil wurde sofort abgesetzt. Nach 4 Tagen ist das Exanthem abgeklungen.

Eine Gegenüberstellung der beiden Vergleichsgruppen zeigt:

1. Die Erfolgsquote bei den Patienten mit Tegretal-Medikation ist höher als die der Zentropilgruppe, jedoch statistisch nicht zu sichern. Das mit 2,6 im Vierfeldertest ermittelte  $\chi^2$  liegt unter dem für eine statistische Signifikanz geforderten Wert. In der Wirkungsweise auf partielle und generalisierte Anfälle ergab sich kein Unterschied.
2. Bei den mit Tegretal behandelten Patienten war im Gegensatz zu den mit Zentropil behandelten Kranken häufig ein psychischer Effekt zu verzeichnen.
3. An Nebenwirkungen wurde bei den mit Tegretal behandelten Fällen ein Kranker mit allergischem Exanthem beobachtet. Es befand sich aber auch in der Zentropilgruppe ein solcher Fall. Eine weitere Nebenwirkung von Tegretal bestand in Nervosität und Schlaflosigkeit.



## Diskussion

Die grundsätzlichen Probleme beim Untersuchen der Wirkung neuer Heilmittel zwingen uns auch beim Beurteilen des Erfolges von Tegretal zu besonderer Vorsicht. Wir versuchten, seine Wirkung mit der eines anderen Antiepileptikums zu vergleichen. Die einzelnen Fälle wurden nach den Kriterien Erfolg oder Mißerfolg der Therapie geordnet. Um ein unverfälschtes Ergebnis zu erzielen war es notwendig, über jeden einzelnen Krankheitsverlauf ein möglichst objektives Urteil hinsichtlich der Therapie zu fällen. Einer objektiven Beurteilung aber standen manche Schwierigkeiten entgegen. Die Kranken wurden oft im kritischen Zustand eingeliefert. Es war daher erstes Gebot, möglichst schnell und ohne Risiko eine Besserung herbeizuführen. Tegretal wurde deshalb in erster Linie additiv zu einer bewährten Basistherapie verordnet. Hatte die Medikation Erfolg, so kann man diesen Umstand nicht immer dem Erfolg des neuen Medikamentes zuschreiben. Von einer intensiven antikonvulsiven Wirksamkeit, die andere Antikonvulsiva übertrifft, können wir nach den ersten Erfahrungen nicht sprechen. Ein Vergleich mit der Zentropilgruppe spricht dieser Annahme ebenfalls nicht zuwider. Der Wirkungsunterschied zwischen Tegretal und Zentropil im  $\chi^2$ -Test liegt unter der erforderlichen Signifikanzgrenze ( $\chi^2=2,6$ ). Betrachtet man außerdem die Ergebnisse, die an insgesamt 12 Patienten, die Tegretal ohne ein anderes Antiepileptikum einnahmen, erzielt wurden, so wird diese Hypothese dadurch, daß 4 gebesserten Fällen 4 ausgesprochene Versager gegenüberstehen, noch unterstützt. Andererseits sollte man berücksichtigen, daß in der Mehrzahl lange bestehende Epilepsien, deren Behandlung naturgemäß nicht einfach ist, untersucht wurden. Schwankungen im Epilepsieverlauf chronischer Kranker brachten nach längeren Zeiten der Besserung immer wieder Rückschläge mit sich. Das gilt sowohl für die Therapie vor Beginn der Umstellung auf Tegretal, wenn der Krankheitsverlauf über Jahre genau verfolgt werden konnte, als auch für den weiteren Verlauf unter der neuen Medikation. Ähnliche Verhältnisse wurden auch bei den Patienten der Zentropilgruppe angetroffen. Ein psychischer Effekt, der bei insgesamt 14 Kranken von 33 gesehen wurde, ist jedoch ohne Zweifel eine Besonderheit von Tegretal. Weder bei den mit den verschiedensten Antikonvulsiva vorbehandelten Kranken, noch bei Patienten der Zentropilgruppe offenbarte sich eine ähnliche Wirkung. Daß diese psychotrope Wirkung auch bei Kranken gesehen wurde, die durch Tegretal in ihrer Anfallshäufigkeit keine Verminderung erfahren haben, läßt die Vermutung aufkommen, daß die Wirksamkeit von Tegretal in erster Linie in einer günstigen Beeinflussung der Psyche zu suchen ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit kommen denen von B. LUSTIG (12) am nächsten. Von 47 Kranken konnte er bei 19 Kranken eine gute, bei 17 Kranken ei-

ne leichte Besserung erzielen, während 10 Kranke unverändert blieben und es bei 1 Patienten zu einer Verschlechterung kam. Eine spezifische antikonvulsive Wirksamkeit wurde nicht beobachtet. Der Autor weist auf die Verwandtschaft des Tegratal mit den Psychopharmaka Insidon und Tofranil hin und vermutet, daß die antikonvulsive Wirkung auf einen Umweg über die günstige Beeinflussung der Psyche zustande kommt. Über klinische Erfahrungen mit Tegratal an einer großen Zahl von Patienten berichtet BRAUNHOFER (2). Er konnte mit die höchste Erfolgsquote erzielen, wobei aber in Betracht gezogen werden muß, daß es sich bei ihm um therapeutisch leichter anzugehende Fälle handelt, unter denen schwere und fortgeschrittene Verlaufsformen fehlen. Mit ihm stimmt LORGE (11) insofern überein, als beide Autoren das breite Wirkungsspektrum von Tegratal hervorheben. PAKESCH (15), der ebenso wie DREYER und BONDUELLE et al. (4, 1) gute Ergebnisse bei Grand-mal und psychomotorischen Epilepsien erreichte, weist jedoch darauf hin, daß die Erfolge bei Patienten, die schon mehrfach in klinischer Behandlung gestanden haben, weniger günstig waren. Im Gegensatz dazu konnte KRUEGER (8) bei fokalen und psychomotorischen Anfällen keine ausgesprochen günstigen Behandlungseffekte erzielen, wohl aber bei Grand-mal. Auch RETT (16), der jugendliche Epileptiker behandelte, gibt Grand-mal als Hauptindikation an. TCHICALOFF (17) überblickt mit 883 Kranken die größte Patientenzahl. Er errechnete bei der temporalen und fokalen Epilepsie mit 73 % bzw. 76 % die höchste Erfolgsquote. Diese Betrachtungsweise erscheint jedoch sehr problematisch, da er alle Tegratalfälle, die ihm aus Genf und aus schweizerischen Publikationen bekannt waren, zusammenfaßte. Man sollte jedoch die Ergebnisse verschiedener Autoren nicht addieren, da die Voraussetzung einer einheitlichen Methode fehlt und außerdem das Krankengut unterschiedlich ist. Die meisten Autoren (4, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16) heben übereinstimmend die psychotrope Wirkung hervor, die wohl als die herausragenste Eigenschaft von Tegratal zu gelten hat. Dort, wo EEG-Verlaufskontrollen in die Untersuchung einbezogen wurden, zeigte sich, ebenso wie bei uns, daß EEG und klinischer Befund nicht immer im Einklang standen.

## Zusammenfassung

1. Die grundlegenden ethischen, methodischen und technischen Schwierigkeiten beim Anwenden eines neuen Heilmittels haben dazu geführt, daß wir von dem neuen Antiepileptikum TEGRETAL bisher nur 33 Kranke ausreichend beobachten konnten.
2. Wir haben das Präparat bisher nur bei schwer behandelbaren Kranken mit rezidivierenden Anfällen verwendet, bei denen andere Behandlungsversuche zu keinem Erfolg führten. Bei den meisten Kranken wurde das TEGRETAL einer bestehenden, für sich allein unbefriedigenden Basismedikation hinzugefügt.
3. In etwa der Hälfte der Kranken konnte von Besserung gesprochen werden (die Häufigkeit der Anfälle oder ihre Heftigkeit nahm ab, die Stimmungslage der Kranken besserte sich). Die Erfolge waren aber nicht immer von Dauer.
4. Die Wirkung des TEGRETAL wurde mit der des Präparates ZENTROPIL an einer Gruppe ähnlich ausgewählter Kranker verglichen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied; man kann dem Tegretal ähnliche Behandlungserfolge zuschreiben wie dem Zentropil.
5. Auffallend ist eine große Zahl von Kranken (14 von 33), die unter TEGRETAL psychisch ausgeglichen und von gehobener Stimmungslage erschienen. Da das bei den Zentropilbehandlungen nicht in demselben Maß der Fall war, kann man schließen, daß die Abnahme der Anfälle für sich allein nicht zur psychischen Besserung führte.
6. Nebenwirkungen in Form von Arzneimittellexanthemen kommen unter TEGRETAL ebenso vor wie unter Zentropil.
7. Unterschiede in der Wirkung auf bestimmte Anfallsarten konnten nicht abgegrenzt werden.
8. Der Gebrauch von TEGRETAL zur Behandlung von Epilepsien mit dem Ziele, die Anfallsbereitschaft günstig zu beeinflussen und die Stimmungslage der Kranken zu bessern, ist gerechtfertigt.



## Literaturverzeichnis

1. BONDUELLE M., BOUYGUES P., SALLOU C., CHEMALY R.,  
 Bilan de l' experimentation clinique de l' antiepiletique  
 G 32883 (5 - Carbamoyl - 5-H-dibenzo (b, f) azepine):  
 resultats de 89 observations.  
 111. Kongr. Coll. int. neuropsychopharmacol., München 1962.
2. BRAUNHOFER J.  
 Klinische Erfahrungen mit Tegretal, 5-Carbamyl-5H-dibenzo  
 (b, f) azepin (G 32883 - Geigy), einer neuen antiepileptisch  
 wirksamen Substanz.  
 Med. Klin. 60 (1965), 343 - 348.
3. CHAVANY J.  
 Epilepsie.  
 Masson, Paris (1958)
4. DREYER R.  
 Die Behandlung der Epilepsien im Erwachsenenalter  
 In Schulte W.  
 Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis. J. F. Leh-  
 manns Verlag, München (1964)
5. HAGEN K., RICHTER U.  
 Therapeutische Erfahrungen mit einem neuartigen Antiepilep-  
 tikum bei Kindern und Jugendlichen.  
 Nervenarzt 35 (1964), 312-314.
6. HAUPTMANN A.  
 Luminal bei Epilepsie.  
 Münch. med. Wschr. 59 (1912), 1907 - 1909.
7. JAKOBS  
 Über das Antiepileptikum Tegretal aus pädopsychiatrisch-neu-  
 rologischer Sicht.  
 Med. Klinik 59 (1964), 1070 - 1071

8. KRÜGER H. -J.  
Klinischer Beitrag zur Therapie der Epilepsie mit einem Anzepin-derivat.  
Med. Welt (1964), 1407 - 1413
9. KUGLER J.  
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963)
10. LENNOX W. G.  
The Petit Mal epilepsie, Their treatment with tridione.  
J. amer. med. Ass. 129 (1945), 1069 - 1073.
11. LORGE M.  
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum Tegretal (G 32883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wessensveränderung.  
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963), 1042 - 1047.
12. LUSTIG B.  
Über Behandlungsergebnisse mit dem neuen Antiepileptikum G 32883.  
Med. Welt (1964), 203 - 204
13. MERRITT and PUTNAM T. J.  
Sodium diphenyl hydantoitane in the treatment of convulsive disorders.  
J. amer. med. Ass. 111 (1938), 1063 - 1073.
14. MÜLLER H. A.  
Ein neuartiges Antiepileptikum bei chronisch anstaltsbedürftigen Epileptikern.  
Nervenarzt 34 (1963), 463 - 464
15. PAKESCH E.  
Untersuchungen über ein neuartiges Antiepileptikum.  
Wien. med. Wschr. 113 (1963), 794 - 796

## 16. RETT A.

Zur Beurteilung der Wirkung von Antikonvulsiva im Kindesalter - ein klinischer und entwicklungsphysiologisches Problem.  
Neue öst. Z. Kinderheilk. 7 (1962/63), 178 - 191

## 17. TCHICALOFF M.

Neue Wege der Anfallsbehandlung.  
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 2249 - 2252

## 18. THEOBALD W., KUNZ H. A.

Zur Pharmakologie des Antiepileptikums 5 - Carbamyl - 5H-dibenzo (b, f) azepin.  
Arzneimittelforsch. 13 (1963), 122 - 125

## 19. TOMAN J. E. P. und TAYLOR J. D.

Wirkungsart und Stoffwechsel der Antiepileptika.  
Arzneimittelforsch. 4 (1954), 175 - 178

## 7 a. KNAUEL H. und GRÜTER W.

Über psychotrope Wirkungen des Tegretal.  
Vortrag auf der Jahrestagung der Dtsch. Sektion d. Int. Liga  
gegen Epilepsie  
Tübingen (1966)

## 16 a. SCHEIFFARTH F., WEIST F., ZICHA L.

Zum Nachweis von 5-Carbamyl-5H-dibenzo (b, f) azepin im  
Liquor cerebro-spinalis mittels Dünnschicht -Chromatographie.  
Zeitschrift für klin. Chemie 4 (1966), 68 - 70.



## Lebenslauf

Am 26. Dezember 1940 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Willy Zuleeg und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Lindner, in Amberg(Oberpfalz) geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Hum. Gymnasiums meines Geburtsortes legte ich im Juni 1960 das Abitur ab.

Im November 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung am 25.1.1967 das medizinische Staatsexamen bestanden habe.









